

## 8

## Diagnostic

La maladie d'Alzheimer demeure mal diagnostiquée en France. On considère en effet qu'un diagnostic est posé seulement dans un cas sur deux, et cette carence touche principalement les malades les plus jeunes et les plus âgés. De plus, c'est essentiellement au stade de démence, parfois avancé, que la maladie est identifiée, ce qui retarde de manière préjudiciable la prise en charge médicale et médico-sociale des patients et alourdit la charge des familles.

### Définitions, classifications

Sur un plan clinique, la maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative évolutive s'exprimant par des troubles de la mémoire et un déclin cognitif, le plus souvent associés à des troubles comportementaux, et évoluant vers une perte progressive d'autonomie, caractérisant un syndrome démentiel. À cet égard, la maladie d'Alzheimer représente la cause principale de syndrome démentiel ; elle concerne au moins 70 % des cas.

L'examen histologique *post mortem* du cerveau révèle l'existence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires. La maladie a longtemps été considérée comme une affection dégénérative du présénium (avant 65 ans). Les troubles cognitifs et comportementaux observés chez les personnes âgées étaient alors regroupés sous le terme de « démence sénile ». Il a fallu attendre les années 1960 pour reconnaître l'unicité de la maladie d'Alzheimer.

De très nombreux critères de maladie d'Alzheimer ont été proposés. Parmi ceux-ci, les critères de la Classification internationale des maladies (CIM-10, Organisation Mondiale de la Santé, 1993) (tableau 8.I) sont peu utilisés.

**Tableau 8.I : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après la CIM-10 (Organisation Mondiale de la Santé, 1993)**

---

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-Présence d'une démence (CIM-10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| B-Début insidieux et détérioration lentement progressive. Le début des troubles est habituellement difficile à déceler et l'entourage prend parfois brusquement conscience de la présence d'une détérioration.<br>Le trouble peut sembler se stabiliser au cours de l'évolution                                                                                             |
| C-Absence d'argument, d'après l'examen clinique et les investigations complémentaires, en faveur d'une autre maladie somatique ou cérébrale pouvant entraîner une démence (par ex. une hypothyroïdie, une hypercalcémie, une carence en vitamine B12, une carence en acide nicotinique, une neurosyphilis, une hydrocéphalie à pression normale, ou un hématome sous-dural) |
| D-Début non brutal, et absence, à un stade précoce de l'évolution, de signes neurologiques d'une atteinte en foyer, par ex. une hémiparésie, un déficit sensoriel, un déficit du champ visuel ou une incoordination (ces manifestations peuvent toutefois se surajouter secondairement)                                                                                     |

---

Les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV, *American Psychiatric Association*, 1994) et du NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, 1984) sont plus classiquement utilisés (tableaux 8.II et 8.III). Les premiers critères permettent le diagnostic de démence et les seconds critères permettent de poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer en maladie possible, probable ou certaine.

**Tableau 8.II : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après le DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994)**

---

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :<br>(1) Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)<br>(2) Une ou plusieurs des perturbations cognitives suivantes :<br>Aphasie (perturbation du langage)<br>Apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)<br>Agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles correctes)<br>Perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans les temps, avoir une pensée abstraite) |
| B-Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| C-L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| D-Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

---

(1) À d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (ex : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématorne sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale)

(2) À des affections générales pouvant entraîner une démence (ex : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH)

(3) À des affections induites par une substance

E-Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium

F-La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'axe I (par exemple, trouble dépressif majeur, schizophrénie)

### Tableau 8.III : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après le NINCDS-ADRDA (McKhann, 1984)

1-Critères de maladie d'Alzheimer probable :

Syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination* (Folstein, 1975), le *Blessed Dementia Scale* (Blessed, 1968), ou tout autre test équivalent et confirmé par des épreuves neuropsychologiques

Déficits d'au moins deux fonctions cognitives

Altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives

Absence de trouble de conscience

Survenue entre 40 et 90 ans le plus souvent au-delà de 65 ans

En l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte, par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2-Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

La détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie), et perceptives (agnosie)

La perturbation des activités de vie quotidienne et la présence de troubles du comportement

Une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement

Le résultat aux examens standards suivants :

Normalité du liquide céphalo-rachidien

EEG normal ou siège de perturbations non-spécifiques comme la présence d'ondes lentes

Présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3-Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

Périodes de plateaux au cours de l'évolution

Présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophes, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.

Crises comitiales aux stades tardifs

Scanner cérébral normal pour l'âge

4-Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

Début brutal

---

Déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce

Crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5-Le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer possible :

Peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, et en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie

Peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considéré comme la cause de cette démence

Et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6-Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

Les critères cliniques de maladie d'Alzheimer probable

Et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie

---

Dans certains cas, les manifestations caractéristiques d'une maladie d'Alzheimer et d'une maladie vasculaire peuvent être associées. Selon certaines données *post mortem*, les deux types de démence pourraient être associés dans 20 % des cas.

Dans la maladie d'Alzheimer, les premières lésions cérébrales sont présentes plusieurs années et même plusieurs décennies avant l'apparition des premiers symptômes. Cette longue phase pré-symptomatique, où les lésions s'installent à bas bruit, précède une phase de transition où des symptômes apparaissent sans atteindre les critères de démence et donc, selon les classifications actuelles (CIM-10, DSM-IV, NINCDS-ADRDA), de maladie d'Alzheimer. Depuis plusieurs dizaines d'années, différents auteurs ont cherché à repérer cette première phase symptomatique de la maladie d'Alzheimer, en identifiant des patients atteints de troubles mnésiques (ou d'autres troubles cognitifs) non suffisamment sévères pour retentir sur les activités socio-professionnelles ou altérer l'autonomie (Flicker et coll., 1993 ; Petersen et coll., 1999). Ces études ont montré que ces patients, par rapport à d'autres sujets du même âge sans troubles cognitifs, avaient un risque accru de développer un syndrome démentiel après une ou plusieurs année(s) de suivi.

Le terme le plus couramment utilisé pour définir l'atteinte de ces patients est actuellement celui de *Mild Cognitive Impairment* (MCI), soit déclin cognitif modéré (ou encore troubles cognitifs légers). Les critères de MCI ont évolué depuis une quinzaine d'années ; ceux qui ont été proposés, et précisés à plusieurs reprises, associent une plainte mnésique (corroborée par l'entourage du patient), un déficit mnésique avéré, un fonctionnement cognitif globalement normal, une préservation des activités quotidiennes et une absence de démence. Plusieurs formes de MCI ont été récemment distinguées : le MCI amnésique pur, le MCI intéressant plusieurs domaines

cognitifs incluant la mémoire, le MCI portant sur plusieurs domaines à l'exclusion de la mémoire, le MCI caractérisé par un déficit dans un domaine isolé, en dehors de la mémoire (Petersen, 2004). Le but de cette classification est de prédire au mieux la pathologie sous-jacente aux troubles observés ; après avoir été un syndrome très général, les différentes catégories du MCI sont aujourd'hui mieux définies.

Le MCI amnésique pur, pour lequel le déficit est limité à la mémoire épisodique, évolue le plus souvent vers une maladie d'Alzheimer, alors que l'évolution des autres catégories de MCI est plus hétérogène. Certains auteurs reprochent au concept de MCI (en dépit de ses subdivisions ultérieures) son hétérogénéité et considèrent qu'il est temps d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade pré-déméntiel, sur la base de troubles mnésiques vérifiés et des données de neuro-imagerie ou de marqueurs biologiques, en court-circuitant l'étape syndromique de MCI.

## Démarche diagnostique

En l'absence de marqueur biologique spécifique, le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer ne peut pas être un diagnostic de certitude. Il est encore probabiliste et repose sur une démarche en deux temps avec mise en évidence, dans un premier temps, d'un syndrome démentiel puis mise en évidence des arguments en faveur d'une maladie d'Alzheimer. Le DSM IV-TR (*American Psychiatric Association*, 2000) a proposé une série de critères permettant d'opérationnaliser le diagnostic de démence : troubles de la mémoire et perturbation d'au moins une autre fonction cognitive (langage, praxie, gnosie, fonctions exécutives...) suffisamment sévères pour retentir sur les activités de la vie quotidienne. Le retentissement dans la vie quotidienne a permis de circonscrire le concept de démence défini comme la perte d'autonomie du sujet et de son indépendance dans la vie quotidienne. Une fois le diagnostic de syndrome démentiel établi, les critères de McKhann et coll. (1984) permettent de retenir le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable sur la base d'une installation progressive du syndrome démentiel et de l'absence de maladie cérébrale ou systémique pouvant rendre compte des troubles mnésiques et cognitifs. Il faut souligner l'importance d'un examen neuropsychologique, d'une évaluation psychiatrique et de la recherche de facteurs de risques vasculaires. D'une façon générale, les critères de McKhann et coll. (1984) ont une sensibilité globalement satisfaisante pouvant atteindre jusqu'à 100 % (en moyenne 81 % sur l'ensemble des études), mais une spécificité plutôt faible (avec une moyenne sur l'ensemble des études de l'ordre de 70 %) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avec confirmation *post mortem* (Knopman et coll., 2001).

## Recommandations européennes pour le diagnostic

Des *guidelines* européens ont été élaborés récemment et donnent des recommandations concernant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Waldemar et coll., 2007). Ces recommandations insistent notamment sur l'importance de l'évaluation des fonctions cognitives pour les raisons suivantes :

- le diagnostic d'une démence repose principalement sur une mise en évidence du déficit cognitif (notamment dans le domaine de la mémoire épisodique, des fonctions instrumentales et exécutives) ;
- la plupart des étiologies peuvent être identifiées sur la base des modifications cognitives et comportementales ;
- les patients consultent à des stades de plus en plus précoces, stades auxquels l'évaluation cognitive est la plus contributive.

L'investigation doit comporter une évaluation de 6 domaines (tableau 8.IV). Concernant l'efficiency cognitive globale, le *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et coll., 1975) peut aider pour la détection de troubles cognitifs et sa sensibilité augmente si l'on tient compte du déclin cognitif au cours du temps. Le « *7 minutes screen* » (Juva et coll., 1995) et la *Clinical Dementia Rating* (CDR) (Solomon et coll., 1998) montrent une spécificité de 96 et 94 % respectivement et une sensibilité de 92 % pour le diagnostic de la démence. Ces deux tests peuvent être utilisés comme des instruments de dépistage. La Mattis DRS (*Dementia Rating Scale*) (Mattis, 1976) est plus longue de passation car elle évalue de façon plus complète les fonctions exécutives.

La mémoire doit être systématiquement évaluée. Le trouble du rappel de la mémoire épisodique à long terme est un pré-requis pour le diagnostic de démence. Le *Rey Auditory Verbal Learning Test* permet d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets non déments (Incalzi et coll., 1995). Un contrôle effectif de l'encodage de l'information est cependant nécessaire pour exclure le rôle de troubles dépressifs ou anxieux dans les difficultés de rappel mnésique. L'indigage sémantique peut aussi permettre de séparer les déficits de récupération de ceux liés à un trouble du stockage (Pillon et coll., 1996). Pour cette raison, le *Memory Impairment Scale* (MIS) (Buschke et coll., 1999), avec une sensibilité de 60 % et une spécificité de 96 % pour la démence, ainsi que l'épreuve des 5 mots (Dubois et coll., 2002) – sensibilité de 91 % et spécificité de 87 % pour la maladie d'Alzheimer – sont des tests à la fois simples et rapides qui peuvent être utiles pour un dépistage en cabinet du médecin. La mémoire sémantique doit aussi être évaluée par des épreuves de fluence catégorielle, de dénomination ou de définition d'images ou de mots.

Concernant les fonctions exécutives, un syndrome dysexécutif est observé dans de nombreuses pathologies démentielles. Il est responsable d'une diminution de la fluence verbale et d'une réduction du discours, de persévérations mentales, de troubles du rappel, de troubles attentionnels, d'une pensée concrète et d'une difficulté d'adaptation comportementale. Les perturbations

peuvent être évaluées par l'épreuve de classement de cartes du Wisconsin (Nelson, 1976), le *Trail Making Test* (Reitan, 1958), le test de Stroop (Stroop, 1935), des tests de fluence verbale (Cardebat et coll., 1990).

Concernant les fonctions instrumentales, le langage (compréhension et expression), la lecture et l'écriture, les praxies (réalisation et reconnaissance), les fonctions visuo-spatiales et visuo-constructives peuvent être plus ou moins altérées au cours de la maladie d'Alzheimer et de toutes démences touchant principalement les aires corticales rétro-rolandiques et doivent être systématiquement évaluées par des batteries adaptées.

**Tableau 8.IV : Évaluation de 6 domaines selon les recommandations européennes (d'après Waldemar et coll., 2007)**

| Paramètre mesuré                               | Instrument                                                                                                                                            | Référence                                                                                 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Efficiences cognitive globale                  | <i>Mini Mental State Examination</i><br>« 7 minutes screen »<br><i>Clinical Dementia Rate</i>                                                         | Folstein et coll., 1975<br>Juva et coll., 1995<br>Solomon et coll., 1998                  |
| Mémoire                                        | Mattis DRS ( <i>Dementia Rating Scale</i> )<br><i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i><br><i>Memory Impairment Scale (MIS)</i><br>Épreuve des 5 mots | Mattis, 1976<br>Incalzi et coll., 1995<br>Buschke et coll., 1999<br>Dubois et coll., 2002 |
| Fonctions exécutives                           | Cartes du Wisconsin<br><i>Trail Making Test</i><br>Test de Stroop<br>Tests de fluence verbale                                                         | Nelson, 1976<br>Reitan, 1958<br>Stroop, 1935<br>Cardebat et coll., 1990                   |
| Troubles psycho-comportementaux                | <i>Neuropsychiatric Inventory (NPI)</i><br><i>Behave-AD</i>                                                                                           | Cummings et coll., 1994<br>Reisberg et coll., 1987                                        |
| Activités fonctionnelles de la vie quotidienne | <i>Instrumental Activity of Daily Living (IADL)</i><br><i>Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS) et ADL Scale</i>                                 | Barnerger-Gateau et coll., 1992<br>Galasko et coll., 1997                                 |
| Fonctions instrumentales                       | Non renseigné                                                                                                                                         |                                                                                           |

Les troubles psycho-comportementaux sont habituels au cours de la maladie d'Alzheimer et contribuent de façon importante au handicap du patient et au fardeau de l'aidant (McKeith et Cummings, 2005). Ils représentent un facteur majeur de la prescription de psychotropes et de placement en institution (Finkel et Burns, 2000). Leur évolution dans le temps varie au cours de la maladie : l'apathie, les symptômes dépressifs et l'anxiété surviennent habituellement assez tôt dans l'évolution de la maladie alors que le délire, les hallucinations et l'agitation (en dehors d'un syndrome confusionnel) apparaissent habituellement dans les stades plus évolués. Ils doivent être systématiquement recherchés car ils peuvent être masqués par les patients ou les

aidants. Des questionnaires permettent de préciser leur présence, leur fréquence, leur sévérité et leur retentissement sur l'aidant principal. Il s'agit en particulier du *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (Cummings et coll., 1994) et du *Behave-AD* (Reisberg et coll., 1987). L'apathie et l'inertie sont le trouble neuropsychiatrique le plus fréquent (72 %) (Mega et coll., 1994). Ils surviennent indépendamment d'une humeur dépressive (Robert et coll., 2005). L'agitation et l'agressivité sont également fréquentes (60 %) (Mega et coll., 1994) et représentent une cause importante d'institutionnalisation. L'humeur dépressive (48 %) (Mega et coll., 1994) doit être évaluée indépendamment de la perte de poids, des modifications de l'appétit, des troubles du sommeil ou du ralentissement qui peuvent être des symptômes liés directement à la démence. Les convictions délirantes (de vol, de ruine, de préjudice ou de jalousie...), des hallucinations doivent être systématiquement recherchées.

L'évaluation des activités fonctionnelles de la vie quotidienne est un élément fondamental du syndrome démentiel. Elle fait donc partie de la procédure diagnostique et permet également au clinicien d'évaluer les besoins de prise en charge personnelle ou institutionnelle. Ces capacités sont évaluées par différents questionnaires, destinés soit au patient, soit à son aidant principal, et concernent les activités élémentaires (habillage, repas...) et les activités instrumentales de la vie quotidienne (courses...). Les échelles les plus fréquemment utilisées sont celles de l'*Instrumental Activity of Daily Living* (IADL) (Barberger-Gateau et coll., 1992), l'*Alzheimer Disease Cooperative Study* (ADCS), et l'*ADL Scale* (Galasko et coll., 1997).

### Recommandations de l'Anaes pour le diagnostic

Les recommandations de l'Anaes<sup>16</sup> (2000) stipulent que la démarche diagnostique pour un patient doit comporter :

- un entretien avec le patient et un accompagnant capable de donner des informations fiables sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements antérieurs et actuels, l'histoire de la maladie et le retentissement des troubles sur les activités de la vie quotidienne du patient. Ce retentissement peut être évalué à l'aide d'échelles d'activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) (Barberger-Gateau et coll., 1992) et en particulier l'échelle simplifiée comportant les quatre items les plus sensibles : utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion des finances (Barberger-Gateau et coll., 1993). L'entretien doit aussi rechercher des troubles psycho-comportementaux d'apathie, de dépression,

---

16. L'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) est devenue la Haute autorité de santé (HAS) depuis janvier 2005.

d'anxiété, d'hallucinations ou d'idées délirantes. Pour cela, il peut s'appuyer sur des échelles comme la *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Reisberg et coll., 1982) ou la *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (Cummings et coll., 1994) ;

- un examen clinique : il doit apprécier notamment l'état cardiovasculaire (hypertension artérielle), l'examen neurologique somatique et évaluer les fonctions cognitives. Pour cela, le MMSE (Folstein et coll., 1975) est recommandé dans sa version consensuelle établie par le Groupe de recherche sur les évaluations cognitives (Greco) (Derouesné et coll., 1999). D'autres tests peuvent être effectués, comme l'épreuve des 5 mots (Dubois et coll., 2002), les tests de fluence verbale (Cardebat et coll., 1990), le test de l'horloge (Manos, 1998), l'épreuve de similitudes de la WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) (Wechsler, 1981). S'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée où seront réalisés des tests neuropsychologiques approfondis ;

- des examens biologiques : le bilan biologique permet de rechercher une éventuelle cause curable ou de dépister une comorbidité : dosage de la TSH, hémogramme, ionogramme sanguin incluant la calcémie, glycémie. La sérologie syphilitique, VIH et le dosage de la vitamine B12 et des folates, la ponction lombaire seront en revanche prescrits en fonction du contexte clinique ;

- un examen de neuro-imagerie : l'imagerie cérébrale (de préférence une IRM) doit être systématique pour le diagnostic de toute démence d'installation récente. Il permet de rechercher une autre cause de démence : processus expansif intra-crânien, hydrocéphalie à pression normale, lésions vasculaires... Une imagerie par émission monophotonique (SPECT) peut être réalisée quand il existe un doute quant au diagnostic différentiel avec une autre démence dégénérative (démence fronto-temporale par exemple).

En définitive, l'Anaes recommande d'utiliser les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994) (tableau 8.II).

D'une façon générale, le diagnostic de maladie d'Alzheimer est d'autant plus difficile aux deux extrémités de l'évolution de la maladie. Au début de la maladie, les symptômes sont discrets et peuvent être masqués et confondus avec des difficultés liées au vieillissement normal. C'est une des raisons pour laquelle le diagnostic est aujourd'hui porté lorsque les patients atteignent le seuil de la démence. À la fin de l'évolution c'est-à-dire aux stades ultimes de la dégradation cognitive et comportementale, il est difficile de retrouver à l'examen des stigmates spécifiques d'une affection. C'est souligner l'importance de l'interrogatoire de l'entourage sur le mode d'installation des troubles dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Une mise à jour de ces recommandations est en cours sous l'égide de la HAS.

## Réflexions critiques sur les conditions du diagnostic de la maladie d'Alzheimer en France

Différents constats émergent des conditions actuelles de diagnostic de la maladie d'Alzheimer en France : la pathologie est sous-diagnostiquée de façon inquiétante ; le sous-diagnostic est principalement observé chez les patients les plus âgés ou les plus jeunes ; quand il est porté, le diagnostic l'est souvent avec retard ; enfin, le diagnostic n'est proposé qu'à partir du stade de la démence.

### Sous-diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Seule la moitié des patients atteints de maladie d'Alzheimer est aujourd'hui identifiée en France, sur la base des données épidémiologiques disponibles (Gallez, 2005). Plusieurs facteurs expliquent cette insuffisance de diagnostic.

Ils sont liés en premier lieu au patient lui-même. Une particularité de la maladie d'Alzheimer est qu'elle entraîne assez rapidement une anosognosie, c'est-à-dire une perte de conscience de son état par le patient. Les mécanismes qui sous-tendent cette anosognosie ne sont pas connus de façon certaine. Ils font intervenir peut-être des mécanismes de défense psychologique, mais plus probablement l'implication de lésions des régions frontales, connues pour être impliquées dans la métacognition et dans l'évaluation de ses propres performances (Michon et coll., 1994).

Ces facteurs sont aussi liés à l'entourage. Il existe une confusion fréquente entre démence et vieillissement, confusion en partie expliquée par la fréquence du déclin pathologique de la population âgée. Or, le vieillissement cérébral n'est responsable que d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ou de difficultés d'attention partagée, sans que cela retentisse sur les activités quotidiennes ou l'insertion socio-professionnelle des sujets. Il faut aussi tenir compte de la mauvaise crédibilité des traitements auprès de la population puisque, dans la *Facing Dementia Survey* (Bond et coll., 2005), seuls 24 % des sujets de la population générale considéraient que ces traitements étaient efficaces.

Enfin, l'insuffisance de diagnostic peut être liée au médecin. La maladie survenant surtout chez les gens âgés, il est parfois difficile de faire la part entre une affection dégénérative et le retentissement cognitif de troubles sensoriels ou d'affections générales (polypathologie). De plus, la formation des médecins généralistes a été insuffisante dans le passé en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer en regard de la fréquence actuelle du problème. Il est à espérer que la diffusion des connaissances concernant ces affections améliorera l'implication des médecins généralistes qui constatent le manque de valorisation ressentie par la prise en charge de ces patients. Il faut aussi tenir compte de l'absence de conviction souvent exprimée par les médecins généralistes

concernant l'intérêt d'une médicalisation de la maladie qui peut alors faire courir le risque de sortir le patient de son milieu, de ses repères, et favoriser une décompensation.

### Sous-diagnostic chez les patients âgés

L'étude dite « des Trois Cités » (Alperovitch et coll., 2002) montre que, sur les 201 sujets ayant une démence à l'entrée dans l'étude, seuls 19 % de ceux âgés de plus de 80 ans avaient été adressés à un spécialiste, alors que ce recours au spécialiste était rencontré pour 55 % des sujets âgés de 65 à 74 ans. Ces résultats montrent que 4 malades sur 5, après 80 ans, n'ont pas accès aux procédures diagnostiques recommandées officiellement, soit parce qu'ils n'ont pas eu recours au système de soins, soit parce qu'ils ne se sont pas plaint au médecin de troubles cognitifs (Gallez, 2005). Ces résultats sont corroborés par la *Facing Dementia Survey*, vaste enquête européenne d'opinion qui montre que seuls 40 % des patients consultent pour la première fois à un stade de démence légère (Bond et coll., 2005).

### Retard de diagnostic en France

Si le délai entre le début de la démence et le diagnostic est de 20 mois en moyenne au niveau européen, ce délai est de 24 mois pour la France, alors qu'il n'est que de 10 mois pour l'Allemagne (Bond et coll., 2005). Ce retard du diagnostic en France est préjudiciable pour deux raisons principales.

Si la maladie d'Alzheimer demeure une maladie que l'on ne guérit pas, il est possible de la soigner, tout au moins de freiner son évolution. Il existe aujourd'hui des médicaments symptomatiques dont l'efficacité a été évaluée par des études conduites en double aveugle et de bonne qualité. Ces médicaments sont d'autant plus bénéfiques qu'ils sont prescrits tôt. Il y a donc une perte de chance pour les patients à ne pas les traiter le plus tôt possible. De plus, en dehors de ces traitements spécifiques, des médicaments psychotropes peuvent être efficaces sur les troubles du comportement, les troubles de l'humeur, les délires, les hallucinations qui peuvent être observés au cours de la maladie et qui compliquent grandement la prise en charge au quotidien. Reconnaître la maladie en permet la prise en charge qui vise à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches.

Plus tôt le diagnostic est fait, plus tôt le patient est inscrit dans une filière de prise en charge. Cette médicalisation des patients permet d'évaluer les problèmes spécifiques posés par la maladie, les capacités de l'entourage à y faire face, les besoins et les aides à apporter tant au patient qu'à son entourage afin d'anticiper les complications qui viennent inmanquablement émailler l'évolution de la maladie.

## Diagnostic posé seulement au stade de démence avérée

L'identification de la maladie d'Alzheimer à un stade de sévérité donné (démence) interdit de diagnostiquer la maladie à des stades plus précoces. Ainsi, les patients qui expriment les premiers symptômes de la maladie mais qui n'ont pas encore de démence sont exclus du diagnostic. Ces patients sont dans une situation intermédiaire : ils ont un déclin cognitif, ce qui les distingue du vieillissement normal ; ce déclin est modéré et ne perturbe pas leur autonomie : ils ne sont pas considérés comme ayant atteint le stade de la démence. Cette situation est commune à des patients souffrant de diverses affections et n'est pas propre aux seuls patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade débutant. De nombreuses appellations ont été proposées pour caractériser cet état intermédiaire : *Mild Cognitive Decline* (CIM-10 ; OMS, 1992), *Mild Neuro-Cognitive Decline* (DSM-IV, *American Psychiatric Association*, 2000), *Cognitively Impaired Not Demented* (Ebly et coll., 1995), *Mild Cognitive Impairment* (Flicker et coll., 1991), ce dernier terme s'étant imposé par la suite. Tous font référence à un trouble cognitif objectif et léger, non suffisamment sévère pour retentir sur l'autonomie et donc définir une démence. En conséquence, le stade prédéméntiel de la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui artificiellement inclus dans le spectre du MCI (trouble cognitif léger). Intégrant la nécessité de mieux identifier les patients à risque de développer une démence de type d'Alzheimer, de nouveaux critères ont été plus récemment proposés qui définissent le MCI amnésique, le MCI à domaine multiple ou le MCI de type Alzheimer ou Alzheimer prodromal (Dubois et Albert, 2004).

## Pour une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer

La séparation artificielle de la maladie d'Alzheimer en fonction du seuil de démence (maladie d'Alzheimer une fois le seuil de démence franchi, MCI avant le stade de démence) présente un certain nombre d'inconvénients.

Les critères diagnostiques actuels de démence ont une spécificité insuffisante. Les critères du DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994) et NINCDS-ADRDA (McKhann et coll., 1984) ont été validés par rapport au *gold standard* neuropathologique : la performance diagnostique varie entre 65 et 96 % ; la spécificité par rapport aux autres démences varie de 23 à 88 %.

Le phénotype de la maladie d'Alzheimer est mieux connu. Depuis la publication des critères du NINCDS-ADRDA, le profil clinique de la maladie a été largement précisé : les troubles de la mémoire épisodique sont inauguraux et prédominants, secondairement associés aux troubles dysexécutifs et aux troubles des fonctions instrumentales, ceci parallèlement à l'extension des lésions qui débutent dans les régions temporales internes. Une atrophie précoce des régions temporales internes (hippocampe et cortex entorhinal) peut être mise en évidence par la neuro-imagerie (Laakso et coll., 1998).

Les démences de type non-Alzheimer sont aujourd'hui mieux identifiées. Sur la base des critères du NINCDS-ADRDA (McKhann et coll., 1984), de

nombreux syndromes apparentés à la maladie d'Alzheimer ont été isolés et définis par des critères spécifiques : démence fronto-temporale, démence sémantique, aphasie non fluente progressive, dégénérescence cortico-basale, atrophie corticale postérieure, démence à corps de Lewy, démence vasculaire... réduisant d'autant l'hétérogénéité de la maladie d'Alzheimer avec laquelle ces syndromes démentiels étaient autrefois confondus.

Dans l'avenir, les interventions thérapeutiques devront se faire le plus tôt possible. Le développement de médicaments visant à ralentir le processus pathologique va rendre nécessaire l'identification des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade précoce, prédémontiel. Ces patients sont actuellement dilués dans le cadre hétérogène du MCI, raison probable pour laquelle les études d'efficacité de médicaments supposés ralentir l'évolution de la maladie ont été négatives sur cette population. Pourtant, il est aujourd'hui possible d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade prédémontiel sur la base de marqueurs spécifiques.

Les biomarqueurs actuellement disponibles peuvent aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit en particulier de modifications du taux des marqueurs biologiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (diminution de la concentration du peptide  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) ; augmentation des concentrations de protéine Tau et phospho-Tau), de l'atrophie des structures temporales internes (hippocampe notamment) mise en évidence par IRM, ou d'un profil d'hypoperfusion (évalué au SPECT) ou d'hypométabolisme (au PET-scan). Certes, ces « biomarqueurs » appartiennent encore au domaine de la recherche ou sont explorés dans certains centres experts, mais il est probable que dans les années qui viennent ils seront accessibles dans de nombreux centres.

Pour toutes ces raisons, de nouveaux critères sont actuellement étudiés qui visent à permettre l'identification de la maladie d'Alzheimer quel que soit le stade de l'affection, même à son début, avant le seuil de démence. Ils reposent sur la mise en évidence d'un trouble significatif et inaugural de la mémoire épisodique associé à une atrophie hippocampique à l'IRM, d'une modification des biomarqueurs dans le LCR ou d'un profil métabolique spécifique (Dubois et coll., 2007 ; tableau 8.V).

**Tableau 8.V : Proposition de nouveaux critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer probable (d'après Dubois et coll., 2007)**

Maladie d'Alzheimer probable (Critère A + l'un ou plusieurs des critères secondaires B, C, D ou E)

**Critère majeur**

A. Un trouble de mémoire épisodique initial, constitué par :

Des troubles de mémoire fonctionnels progressifs rapportés par le patient ou l'entourage depuis au moins six mois

La mise en évidence d'un trouble de mémoire épisodique significatif dans les tests avec un déficit de rappel non significativement amélioré ou non normalisé en situation d'indigence ou de reconnaissance, alors que l'encodage initial de l'information a été contrôlé

Les troubles de la mémoire épisodique peuvent être isolés ou associés à d'autres troubles cognitifs

---

**Critères secondaires**

B. Une atrophie des structures temporales internes :

Atrophie hippocampique, entorhinal ou amygdalienne

Mise en évidence en IRM par échelle visuelle qualitative ou par volumétrie quantitative, en référence à des sujets témoins de même âge

C. Une modification du taux de biomarqueurs dans le LCR :

Diminution des taux d'A $\beta$  1-42 et/ou augmentation de la concentration totale de protéine Tau ou de phospho-Tau

Modification de tout autre marqueur validé dans le futur

D. Un profil spécifique à la TEMP ou à la TEP :

Diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales bilatérales

Toute autre anomalie de distribution de ligand validé dans l'avenir

E. Une mutation autosomale dominante dans la famille directe

**Critères d'exclusion**

Ils peuvent être liés :

Au mode d'installation :

- Début brutal

- Survenue précoce de troubles de la marche, de crises comitiales, de troubles comportementaux

À la présentation clinique :

- Déficit neurologique focal : hémiparésie, troubles sensoriels, déficit du champ visuel

- Signes extrapyramidaux précoces

À l'existence de conditions médicales pouvant rendre compte, à elles seules, des troubles de mémoire ou cognitifs :

- Démences non Alzheimer

- Dépression majeure

- Pathologie cérébrovasculaire

- Troubles métaboliques ou toxiques

- Anomalies IRM en FLAIR ou en T2 dans la région temporale interne, évoquant une atteinte infectieuse ou vasculaire

**Critères pour la maladie d'Alzheimer définie**

La maladie d'Alzheimer est considérée comme définie si les deux critères suivants sont présents :

Le critère majeur A

L'existence d'une preuve histologique (biopsie corticale ou autopsie) ou génétique (mutation génique sur le chromosome 1, 14 ou 21) de maladie d'Alzheimer

---

## Trouble significatif et inaugural de la mémoire épisodique

Il s'agit d'un trouble subjectif installé depuis plus de 6 mois, rapporté par le patient ou l'informant, confirmé par la mise en évidence d'un déficit de la mémoire épisodique par des tests contrôlant la réalité de l'encodage et sans normalisation en situation de rappel indicé ou de reconnaissance.

En effet, la fiabilité diagnostique d'un déficit en mémoire épisodique pour la maladie d'Alzheimer est plus élevée avec des tests qui contrôlent la spécificité de l'encodage (Grober et Buschke, 2006). Des taux de sensibilité de 93 % et de 99 % ont même été rapportés pour la discrimination de forme précoce de

la maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets témoins (Buschke et coll., 1997). Une mauvaise réactivité aux indices sémantiques permet de différencier les patients atteints de maladie d'Alzheimer, même au stade très précoce, par rapport à des sujets témoins (Petersen et coll., 1994 ; Tounsi et coll., 1999). Ce syndrome amnésique peut être relativement isolé ou associé à d'autres troubles cognitifs ou psycho-comportementaux.

### **Atrophie des structures temporelles internes à l'IRM**

Jusqu'alors, la neuro-imagerie avait pour rôle principal d'éliminer la présence de lésions cérébrales (lésions vasculaires, tumeur, hydrocéphalie...). Les nouveaux critères proposent un autre rôle pour la neuro-imagerie : celui d'apporter des arguments en faveur de la maladie d'Alzheimer. La présence d'une atrophie de l'hippocampe, du cortex entorhinal ou des amygdales peut être appréciée par une analyse visuelle qualitative (Scheltens et coll., 2002) ou par analyse volumique quantitative de région d'intérêt (Chupin et coll., 2007).

Ces techniques permettent de séparer le groupe de patients atteints de maladie d'Alzheimer d'un groupe témoin de même âge, avec des taux de sensibilité et de spécificité supérieurs à 85 % (Bottino et coll., 2002 ; Scheltens et coll., 2002), ou de groupes de patients présentant des démences non-Alzheimer avec des taux comparables. La performance est moins bonne pour l'identification des patients au stade pré-déméntiel qu'il s'agisse des mesures qualitatives (Visser et coll., 1999 et 2002 ; Korf et coll., 2004) ou des mesures quantitatives (Kaye et coll., 1997 ; Van Der Flier et coll., 2005).

### **Modification des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien**

Alors que dans les recommandations du NINCDS-ADRDA (McKhann et coll., 1984) l'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) était proposé comme procédure d'exclusion des démences non-Alzheimer (maladie inflammatoire, vasculaire, démyélinisante...), la mesure du taux de marqueurs biologiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer, incluant les taux du peptide  $\beta$ -amyloïde 1-42, de la protéine Tau totale (t-tau) et phospho-Tau (p-tau) (Vandermeeren et coll., 1993), peut être aujourd'hui très utile au diagnostic (Motter et coll., 1995 ; Hu et coll., 2002).

En effet, une méta-analyse réalisée à partir de 13 études et comprenant 600 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 450 témoins, montre que la sensibilité et la spécificité des taux de peptide A $\beta$  1-42 parmi les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets témoins sont de 86 et 90 % (Blennow et Hampel, 2003). Pour t-tau, la sensibilité est de 81 % et la spécificité de 90 %, à partir d'une méta-analyse de 36 études portant sur 2 500 cas de patients Alzheimer et 1 400 sujets témoins. Des taux

comparables sont observés dans une méta-analyse de 11 études pour p-tau, avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 92 %. La combinaison des taux de peptide A $\beta$  (Tounsi et coll., 1999 ; *American Psychiatric Association*, 2000) et de t-tau permet d'atteindre des sensibilités de 85 à 94 % et des spécificités de 83 à 100 % (Blennow et Hampel, 2003).

### **Profil de perfusion en spectroscopie monophotonique (SPECT) et profil métabolique en tomographie par émission de positons (TEP)**

Il s'agit d'une diminution de la perfusion des régions temporo-pariétales bilatérales et/ou au niveau de la région cingulaire postérieure en SPECT (Jagust et coll., 2001) ou d'un hypométabolisme en TEP dans ces mêmes régions (Coleman, 2005).

La performance de l'hypoperfusion en SPECT est globalement inférieure à celle de la TEP. Une méta-analyse récente, comparant des patients atteints de maladie d'Alzheimer à d'autres patients incluant des sujets témoins, montre une sensibilité entre 65 et 71 % et une spécificité de 79 % (Dougall et coll., 2004). Deux études rétrospectives sur des patients MCI suggèrent que l'hypoperfusion des régions temporo-pariétales et du precuneus permettent de distinguer des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade pré-déméntiel avec une fiabilité supérieure à 80 % (Borroni et coll., 2006 ; Huang et coll., 2006).

Une méta-analyse récente à partir de 9 études a montré que le profil métabolique en TEP permettait de discriminer les patients atteints de maladie d'Alzheimer de sujets témoins avec une sensibilité et une spécificité de 86 % (Patwardhan et coll., 2004). Lorsque le *gold standard* est la vérification histopathologique, les taux de sensibilité restent élevés (88–95 %) mais les taux de spécificité chutent à 62–74 % (Patwardhan et coll., 2004 ; Coleman, 2005). Le profil métabolique en TEP est efficace pour différencier les patients atteints de maladie d'Alzheimer de patients atteints de démence à corps de Lewy lorsque le cortex visuel associatif est pris en considération, avec des taux de sensibilité et de spécificité de 86–92 % et 80–81 % (Higuchi et coll., 2000 ; Minoshima et coll., 2001). Ce pouvoir discriminant est moins élevé face à la démence fronto-temporale, avec des taux de sensibilité et de spécificité de 78 et 71 % (Koepp et coll., 2005), et il est mauvais par rapport à la démence vasculaire (Duara et coll., 1989 ; Szélie et coll., 1994). La fiabilité diagnostique pour le stade pré-déméntiel de la maladie d'Alzheimer est de l'ordre de 75 à 84 % (Minoshima et coll., 1997 ; Mosconi et coll., 2004). De façon intéressante, les taux de sensibilité et spécificité deviennent supérieurs à 90 % lorsque l'hypométabolisme est associé au score de rappel différé (Anchisi et coll., 2005).

Il faut aussi tenir compte de la contribution diagnostique, encore en cours d'évaluation, de nouvelles techniques TEP utilisant des ligands radioactifs (PIB ; FDDNP) pour visualiser les lésions associées à la maladie (Kemppainen et coll., 2006).

Ces critères doivent être considérés comme des critères de recherche. Ils traduisent cependant une évolution des idées concernant la maladie d'Alzheimer, laquelle est jusqu'alors considérée comme une démence. Cette approche était justifiée par le fait que le diagnostic, reposant essentiellement sur des éléments cliniques, était difficile surtout dans les stades initiaux.

**En conclusion**, les progrès dans la connaissance de la maladie, le développement de nouveaux outils paracliniques dans le domaine de la neuro-imagerie ou des biomarqueurs, la sensibilisation plus forte du milieu neurogériatrique à la problématique de la maladie, la perspective de disposer bientôt de médicaments qui pourraient ralentir le processus pathologique expliquent la tendance actuelle à identifier la maladie avant le stade de démence, visant à réduire l'entité MCI aux seuls cas pour lesquels un diagnostic précis ne peut être établi. Si tel est le cas, on peut espérer que l'entité MCI se réduira au prorata de l'amélioration des capacités des médecins à identifier la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés aux stades initiaux, prédéméntiels. Le syndrome MCI serait alors réservé aux seuls patients pour lesquels un diagnostic ne pourrait être établi avec certitude. Cela deviendrait une entité par défaut.

## BIBLIOGRAPHIE

ALPEROVITCH A, AMOUEL P, DARTIGUES JF, DUCIMETIERE P, MAZOYER B, RITCHIE K, et coll. Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France: de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités. *C R Biol* 2002, **325** : 665-672

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV). ed. Washington, DC, 1994

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV-TR). 4th Text Revised, ed. Washington, DC, 2000

ANAE. Recommandations pratiques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Anaes, 2000

ANCHISI D, BORRONI B, FRANCESCHI M, KERROUCHE N, KALBE E, et coll. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005, **62** : 1728-1733

BARBERGER-GATEAU P, COMMENGES D, GAGNON M, LETENNEUR L, SAUVEL C, DARTIGUES JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992, **40** : 1129-1134

BARBERGER-GATEAU P, DARTIGUES JF, LETENNEUR L. Four Instrumental activities of daily living score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Aging* 1993, **22** : 457-463

BLENNOW K, HAMPEL H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003, **2** : 605-613

BOND J, STAVE C, SGANGA A O'CONNELL B, STANLEY RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int J Clin Pract Suppl* 2005, **146** : 8-14

BORRONI B, ANCHISI D, PAGHERA B, VICINI B, KERROUCHE N, et coll. Combined <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging* 2006, **27** : 24-31

BOTTINO CM, CASTRO CC, GOMES RL, BUCHPIGUEL CA, MARCHETTI RL, NETO MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr* 2002, **14** : 59-72

BUSCHKE H, KUSLANSKY G, KATZ M, STEWART WF, SLIWINSKI MJ, et coll. Screening for dementia with the Memory impairment Screen. *Neurology* 1999, **52** : 231-238

BUSCHKE H, SLIWINSKI MJ, KUSLANSKY G, LIPTON RB. Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* 1997, **48** : 989-997

CARDEBAT D, DOYON B, PUEL M, GOULET P, JOANETTE Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de la production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica* 1990, **90** : 207-217

CHUPIN M, MUKUNA-BANTUMBAKULU AR, HASBOUN D, BARDINET E, BAILLET S, et coll. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2007, **34** : 996-1019

COLEMAN RE. Positron emission tomography diagnosis of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2005, **15** : 837-846

CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K, ROSENBERG-THOMPSON S, CARUSI DA, GORNBEIN J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994, **44** : 2308-2314

DEROUESNÉ C, POITRENEAU J, HUGONOT L, KALAFAT M, DUBOIS B, LAURENT B. Le Mini-Mental State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *La Presse Médicale* 1999, **28** : 1141-1148

DOUGALL NJ, BRUGGINK S, EBMEIER KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004, **12** : 554-570

DRZEZGA A, LAUTENSCHLAGER N, SIEBNER H, RIEMENSCHNEIDER M, WILLOCH F, et coll. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, **30** : 1104-1113

DUARA R, BARKER W, LOEWENSTEIN D, PASCAL S, BOWEN B. Sensitivity and specificity of positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1989, **29** : 9-15

DUBOIS B, ALBERT ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004, **3** : 246-248

DUBOIS B, TOUCHON J, PORTET F, OUSSET PJ, VELLAS B, MICHEL B. The '5 words' test : a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Médicale* 2002, **31** : 1696-1699

DUBOIS B, FELDMAN H, JACOVA C, DEKOSKY ST, BARBERGER-GATEAU P, et coll. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's Disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology* Published online July 9, 2007 DOI : 10.1016/S1474-4422(07)70178-3

EBLY EM, HOGAN DB, PARHAD IM. Cognitive impairment in the non-demented elderly: Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 1995, **52** : 612-619

FINKEL S, BURNS A. Introduction. In : Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): A Clinical and Research Update. AMES D, O'BRIEN J (eds). *International Psychogeriatrics* 2000, **12** : 9-12

FLICKER C, FERRIS SH, REISBERG B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991, **41** : 1006-1009

FLICKER C, FERRIS SH, REISBERG B. A two-year longitudinal study of cognitive fonction in normal aging and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1993, **6** : 84-96

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975, **12** : 189-198

GALASKO D, BENNETT D, SANO M, ERNESTO C, THOMAS R, et coll. An Inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1997, **11** : S33-S39

GALLEZ C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. OPEPS, 2005

GROBER E, BUSCHKE H. Genuine memory deficit in dementia. *Developmental Neuropsychology* 2006, **3** : 13-36

HIGUCHI M, TASHIRO M, ARAI H, OKAMURA N, HARA S, et coll. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000, **162** : 247-256

HU YY, HE SS, WANG XC, DUAN QH, KHATOON S, et coll. Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. *Neurosci Lett* 2002, **8** : 156-160

HUANG C, EIDELBERG D, HABECK C, MOELLER J, SVENSSON L, et coll. Imaging markers of mild cognitive impairment: Multivariate analysis of CBF SPECT. *Neurobiol Aging* 2006, **3** : epub

INCALZI RA, CAPPARELLA O, GEMMA A, MARRA C, CARBONIN P. Effects of aging and of Alzheimer's disease on verbal memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995, **17** : 580-589

JACK CRJ, PETERSEN RC, XU YC, O'BRIEN PC, SMITH GE, et coll. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999, **52** : 1397-403

JAGUST W, THISTED R, DEVOUS MD, VAN HR, MAYBERG H, et coll. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001, **56** : 950-956

JUVA K, SULKAVA R, ERKINJUTTI K, YLIKOSKI R, VALVANNE J, TILVIS R. Usefulness of the clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *International Psychogeriatrics* 1995, **7** : 17-24

KAYE JA, SWIHART T, HOWIESON D, DAME A, MOORE MM, et coll. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997, **48** : 1297-1304

KEMPPAINEN NM, AALTO S, WILSON IA, NAGREN K, HELIN S, et coll. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **67** : 1575-1580

KNOPMAN DS, DEKOSKY ST, CUMMINGS JL, CHUI H, COREY-BLOOM J, et coll. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001, **56** : 1143-1153

KOEPPE RA, GILMAN S, JOSHI A, LIU S, LITTLE R, et coll. 11C-DTBZ and 18F-FDG PET measures in differentiating dementias. *J Nucl Med* 2005, **46** : 936-944

KORF ES, WAHLUND LO, VISSER PJ, SCHELTENS P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004, **63** : 94-100

LAAKSO MP, SOININEN H, PARTANEN K, LEHTOVIRTA M, HALLIKAINEN M, et coll. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998, **19** : 23-31

MANOS P. 10-Point Clock Test Screens for Cognitive Impairment in Clinic and Hospital Settings. *Psychiatric Times* 1998, **15**

MATTIS S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In : *Geriatric Psychiatry: a Handbook for Psychiatrist and Primary Care Physicians*. BELLACK L, KARUSU TB (eds). Grune & Stratton, New York, 1976 : 77-121

MCKEITH IG, CUMMINGS J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology* 2005, **4** : 735-742

MCKHANN G, DRACHMAN DA, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE DL, STADLAN EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease - Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984, **34** : 939-944

MEGA MS, CUMMINGS JL, FIORELLO T, GORNBEIN J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994, **46** : 130-135

- MICHON A, DEWEER B, PILLON B, AGID Y, DUBOIS B. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, **57** : 805-809
- MINOSHIMA S, FOSTER NL, SIMA AA, FREY KA, ALBIN RL, KUHL DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001, **50** : 358-365
- MINOSHIMA S, GIORDANI B, BERENT S, FREY KA, FOSTER NL, KUHL DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997, **42** : 85-94
- MOSCONI L, PERANI D, SORBI S, HERHOLZ K, NACMIAS B, et coll. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004, **63** : 2332-2340
- MOTTER R, VIGO-PELFREY C, KHOLODENKO D, BARBOUR R, JOHNSON-WOOD K, et coll. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995, **38** : 643-648
- NELSON HE. Modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976, **12** : 313-324
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS). ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: Based on recommendations of the Tenth Revision Conference, 1989 and adopted by the Forty-third World Health Assembly. 10th revision edition, 1992
- PATWARDHAN MB, MCCRORY DC, MATCHAR DB, SAMSA GP, RUTSCHMANN OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET-a meta-analysis. *Radiology* 2004, **231** : 73-80
- PETERSEN RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004, **256** : 183-194
- PETERSEN RC, SMITH GE, IVNIK RJ, KOKMEN E, TANGALOS EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 1994, **44** : 867-872
- PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, IVNIK RJ, TANGALOS EG, KOKMEN E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999, **56** : 303-308. *Erratum in: Arch Neurol* 1999, **56** : 760
- PILLON B, DUBOIS B, AGID Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996, **46** : 329-333
- REISBERG B, FERRIS SH, DE LEON MJ, CROOK T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982, **139** : 1136-1139
- REISBERG B, BORENSTEIN J, SALOB SP, FERRIS SH, FRANSSEN E, GEORGOTAS A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 1987, **48** : 9-15
- REITAN RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958, **8** : 271-276

ROBERT PH, VERBEY FRJ, BYRNE EJ, HURT C, DE DEYN PP, et coll. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatric* 2005, **7** : 490-496

SCHULTENS P, FOX N, BARKHOF F, DE CARLI C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002, **1** : 13-21

SOLOMON PR, HIRSCHOFF A, KELLY B, RELIN M, BRUSH M, et coll. A 7-minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1998, **55** : 349-355

STROOP JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935, **18** : 643-662

SZELIES B, MIELKE R, HERHOLZ K, HEISS WD. Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994, **91** : 131-139

TOUNSI H, DEWEER B, ERGIS AM, VAN DER LM, PILLON B, et coll. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999, **13** : 38-46

VAN DER FLIER WM, VAN DER VLIES AE, V, WEVERLING-RIJNSBURGER AW, DE BOER NL, DMIRAAL-BEHLLOUL F, et coll. MRI measures and progression of cognitive decline in nondemented elderly attending a memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, **20** : 1060-1066

VANDERMEEREN M, MERCKEN M, VANMECHELEN E, SIX J, VAN DE VOORDE A, et coll. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993, **61** : 1828-1834

VISSER PJ, SCHULTENS P, VERHEY FR, SCHMAND B, LAUNER LJ, JOLLES J, et coll. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 1999, **246** : 477-485

VISSER PJ, VERHEY FR, HOFMAN PA, SCHULTENS P, JOLLES J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, **72** : 491-497

WALDEMAR G, DUBOIS B, EMRE M, GEORGES J, MCKEITH IG, et coll. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007, **14** : e1-e26

WECHSLER D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual. Psychological Corporation, New York, 1981